

Efekty terapii inhibitorem konwertazy angiotensyny u pacjentów w podeszłym wieku z chorobą sercowo-naczyniową

Katarzyna Kolasińska-Malkowska¹, Marcin Cwynar²

¹Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych
Uniwersytet Medyczny im. Karola Marcinkowskiego w Poznaniu

²Katedra Chorób Wewnętrznych i Gerontologii, Collegium Medicum Uniwersytetu Jagiellońskiego w Krakowie

Opracowano na podstawie:

Gianni M., Bosch J., Pogue J. i wsp. *Effect of long-term ACE-inhibitor therapy in elderly vascular disease patients. Eur. Heart J.* 2007; 28: 1382–1388.

Ryzyko chorób sercowo-naczyniowych wzrasta wraz z wiekiem. W krajach zachodnich w populacji osób starszych choroby te stanowią przyczynę 40–50% zgonów. Randomizowanych badań klinicznych oceniających skuteczność leków w prewencji wtórnej tych chorych jest jednak niewiele. U pacjentów w podeszłym wieku, poza większym ryzykiem interakcji lekowych, związanym z faktem częstszego występowania chorób towarzyszących, a tym samym przyjmowania wielu dodatkowych leków, częściej występują niedociśnienie ortostatyczne, a także dysfunkcja nerek oraz wątroby, co może ograniczać sprawność wydalania leków i ich metabolitów. Tym samym pacjenci w podeszłym wieku są bardziej narażeni na wystąpienie działań niepożądanych, przez co lekarze nie są tak skłonni do stosowania u nich leków w celu prewencji incydentów sercowo-naczyniowych. Inhibitory konwertazy angiotensyny (ACE, *angiotensin-converting enzyme*) były stosowane w dużych badaniach klinicznych u pacjentów z nadciśnieniem tętniczym, przebyłym udarem mózgu, niewydolnością krążenia i cukrzycą. Badanie *Heart Outcomes Prevention Evaluation* (HOPE) było jednak pierwszym i jak dotąd jedynym, które oceniało przydatność inhibitora ACE — ramiprilu — w prewencji incydentów sercowo-naczyniowych u chorych wyso-

kiego ryzyka, bez obligatoryjnej obecności wymienionych wcześniej chorób, w tym u pacjentów w podeszłym wieku między 70.–80. rokiem życia.

Metodologia

Omawiana praca stanowi subanalizę *post hoc* opublikowanego w 2000 roku wieloośrodkowego programu HOPE, oceniającego wpływ długodziałającego, tkankowego inhibitora ACE (ramiprilu) oraz witaminy E w grupie 9297 pacjentów wysokiego ryzyka ze stabilną chorobą sercowo-naczyniową bądź cukrzycą, dotyczącą korzyści i bezpieczeństwa stosowania ramiprilu u pacjentów w podeszłym wieku. Do analizy zakwalifikowano osoby w wieku ≥ 55 lat, z oszacowanym wysokim ryzykiem sercowo-naczyniowym (z rozpoznaną stabilną chorobą wieńcową, po przebyłym udarze mózgu, z chorobą naczyń obwodowych lub z cukrzycą i przynajmniej jednym dodatkowym sercowo-naczyniowym czynnikiem ryzyka). Pacjenci z niewydolnością serca, z obniżoną frakcją wyrzutową ($< 40\%$), z niekontrolowanym nadciśnieniem tętniczym, stenozą tętnicy nerkowej, stężeniem kreatyniny w surowicy $\geq 200 \mu\text{mol/l}$, jawną nefropatią, hiperkaliemią oraz niestabilną cho-

robą wieńcową, zawałem serca lub udarem mózgu przebyłym w okresie 4 tygodni przed kwalifikacją nie byli włączani do programu, podobnie jak osoby z nietolerancją inhibitora ACE lub witaminy E.

Po 7–10-dniowym okresie wstępnym (w którym pacjenci przyjmowali 2,5 mg ramiprilu), następował okres przyjmowania placebo przez 10–14 dni. Następnie pacjentów, u których nie wystąpiły działania niepożądane, randomizowano do dwóch grup: przyjmującej ramipril (docelowo, po miesiącu — 10 mg) lub placebo oraz 400 j.m. witaminy E lub placebo w klasyfikacji podwójnej 2 × 2. Dawkę ramiprilu zwiększano stopniowo, rozpoczynając od 2,5 mg/dobę w pierwszym tygodniu, poprzez dawkę 5 mg, do osiągnięcia dawki docelowej w ciągu miesiąca. Co ciekawe, lek dawkowano wieczorem. Czas obserwacji wyniósł średnio 4,4 roku.

Oceniano występowanie głównego punktu końcowego złożonego z śmiertelności sercowo-naczyniowej, zawału serca i udaru mózgu. Każdy z powyższych incydentów analizowano także z osobna. Dodatkowymi punktami końcowymi były: zgony z wszystkich przyczyn, rewaskularyzacja, hospitalizacja z powodu niestabilnej dławicy piersiowej lub niewydolności serca, nefropatia oraz powikłania cukrzycy. Oceniano także częstość występowania niewydolności serca i cukrzycy.

Analizie statystycznej poddano podgrupy pacjentów przed i po 70. roku życia. Obejmowała ona grupy utworzone według przydzielonego sposobu leczenia (*intention-to-treat principle*). Oceniano możliwe

interakcje między leczeniem ramiprilem i witaminą E, a także wpływ wieku na wyniki leczenia w modelu — przydział leczenia (ramipril lub placebo) × wiek (grupy zdefiniowane jako < 70. rż. i ≥ 70. rż.).

Wyniki

Analizie statystycznej poddano 2755 pacjentów ≥ 70. roku życia, wśród których 1757 osób było w wieku 70–74 lata, 738 w wieku 75–79 lat, 230 w wieku 80–84 lata oraz 30 w wieku powyżej 85 lat, oraz 6542 pacjentów w wieku poniżej 70. roku życia. Spośród osób w wieku ≥ 70. roku życia zakwalifikowanych do badania u 83,1% rozpoznano chorobę niedokrwienną serca, a 53,3% przebyło zawał serca. U 47,8% występowało nadciśnienie tętnicze, u 34,5% — cukrzyca, u 58,8% — hipercholesterolemia, u 26,3% — mikroalbuminuria, a 7,6% paliło papierosy. W porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 70. roku życia pacjenci w wieku ≥ 70. roku życia mieli wyższe ciśnienie skurczowe, częściej reprezentowali płeć żeńską, palili papierosy i stwierdzano u nich chorobę niedokrwienną kończyn dolnych, cukrzycę, hipercholesterolemię, przerost lewej komory serca i mikroalbuminurię. Pacjenci w podeszłym wieku częściej stosowali diuretyki i antagonistów wapnia, natomiast rzadziej leki hipolipemizujące.

Pod koniec okresu obserwacji w grupie pacjentów w wieku ≥ 70. roku życia przyjmującej ramipril lek ten stosowało 75,8% chorych, a w grupie przyjmują-

Tabela I. Powody przerwania stosowania badanego leku

Table I. Reasons for discontinuation of study drug*

Powód przerwania stosowania badanego leku ^a	Wiek ≥ 70. rż. (n = 2755)		Wiek < 70. rż. (n = 6542)	
	Grupa przyjmująca ramipril (n = 1375)	Grupa przyjmująca placebo (n = 1380)	Grupa przyjmująca ramipril (n = 3270)	Grupa przyjmująca placebo (n = 3272)
Odmowa kontynuacji leczenia	240 (17,5%)	206 (14,9%)*	454 (13,9%)	425 (13,0%)
Incydent naczyniowy	127 (9,2%)	154 (11,2%)*	179 (5,5%)	262 (8,0%)*
Kaszel	101 (7,3%)	21 (1,5%)*	239 (7,3%)	64 (2,0%)*
Nadciśnienie tętnicze	33 (2,4%)	48 (3,5%)	76 (2,3%)	135 (4,1%)
Porada lekarska	54 (3,9%)	52 (3,8%)	107 (3,3%)	104 (3,2%)
Niedociśnienie lub zawroty głowy	36 (2,6%)	32 (2,3%)	52 (1,6%)	38 (1,2%)
Dysfunkcja nerek	22 (1,6%)	26 (1,9%)	37 (1,1%)	64 (2,0%)
Hiperkaliemia	5 (0,4%)	2 (0,1%)	3 (0,1%)	4 (0,1%)
Obrzęk naczynioruchowy	5 (0,4%)	0 (0%)*	10 (0,3%)	6 (0,2%)

^akategorie nie wykluczały się wzajemnie

*p < 0,05; dotyczy porównania grupy przyjmującej ramipril i placebo

Tabela II. Wpływ ramiprilu na główne, dodatkowe i pozostałe punkty końcowe u pacjentów przed i po 70. roku życia
Table II. Effects of ramipril on primary, secondary, and other outcomes in patients ≥ 70 years and < 70 years

	Wiek ≥ 70. rż. (n = 2755)			Wiek < 70. rż. (n = 6542)			Wartość p dla interakcji ^a
	Ramipril (n = 1375) n (%)	Placebo (n = 1380) n (%)	HR (95% CI)	Ramipril (n = 3270) n (%)	Placebo (n = 3272) n (%)	HR (95% CI)	
Pierwotny punkt końcowy							
Zawał serca, udar mózgu, zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych	256 (18,6%)	331 (24,0%)	0,75 (0,64–0,88)*	395 (12,1%)	495 (15,1%)	0,79 (0,69–0,90)*	0,6737
Zawał serca ^b	165 (12,0%)	215 (15,6%)	0,75 (0,62–0,92)**	294 (9,0%)	355 (10,8%)	0,82 (0,70–0,96)**	0,5200
Udar mózgu ^b	74 (5,4%)	106 (7,7%)	0,69 (0,51–0,92)***	82 (2,5%)	120 (3,7%)	0,68 (0,51–0,90)***	0,9534
Zgon z przyczyn sercowo-naczyniowych ^b	128 (9,3%)	179 (13,0%)	0,71 (0,56–0,89)**	154 (4,7%)	198 (6,1%)	0,77 (0,63–0,96)	0,9985
Wtórny punkt końcowy							
Śmiertelność całkowita	218 (15,9%)	263 (19,1%)	0,82 (0,68–0,98)***	264 (8,1%)	306 (9,4%)	0,86 (0,73–1,01)	0,6897
Rewaskularyzacja	191 (13,9%)	250 (18,1%)	0,74 (0,61–0,89)*	552 (16,9%)	604 (18,5%)	0,90 (0,80–1,01)	0,0806
Niewydolność serca	191 (13,9%)	217 (15,7%)	0,87 (0,71–1,05)	226 (6,91%)	317 (9,7%)	0,70 (0,60–0,83)*	0,1178
Hospitalizacja z powodu niewydolności serca	70 (5,1%)	79 (5,7%)	0,88 (0,64–1,21)	71 (2,2%)	82 (2,5%)	0,86 (0,63–1,19)	0,9566
Hospitalizacja z powodu niestabilnej choroby wieńcowej	181 (13,2%)	189 (13,7%)	0,95 (0,77–1,16)	373 (11,4%)	378 (11,6%)	0,99 (0,85–1,14)	0,7385
Jawna nefropatia	36 (2,6%)	53 (3,8%)	0,64 (0,42–0,98)***	108 (3,3%)	132 (4,0%)	0,84 (0,65–1,1)	0,2623
Powikłania cukrzycowe	13 (1,4%)	20 (2,3%)	0,57 (0,29–1,16)	23 (1,2%)	45 (2,2%)	0,55 (0,33–0,91)***	0,9301
Dalsze punkty końcowe							
Nowe przypadki cukrzycy	24 (2,6%)	33 (3,8%)	0,68 (0,40–1,15)	78 (4,1%)	122 (6,1%)	0,66 (0,50–0,88)**	0,9460

^aodnosi się do interakcji: efekt leczenia \times wiek grupy
^bniewyłączne

*p < 0,001 (odnosi się do porównań między grupą przyjmującą ramipril i grupą otrzymującą placebo)

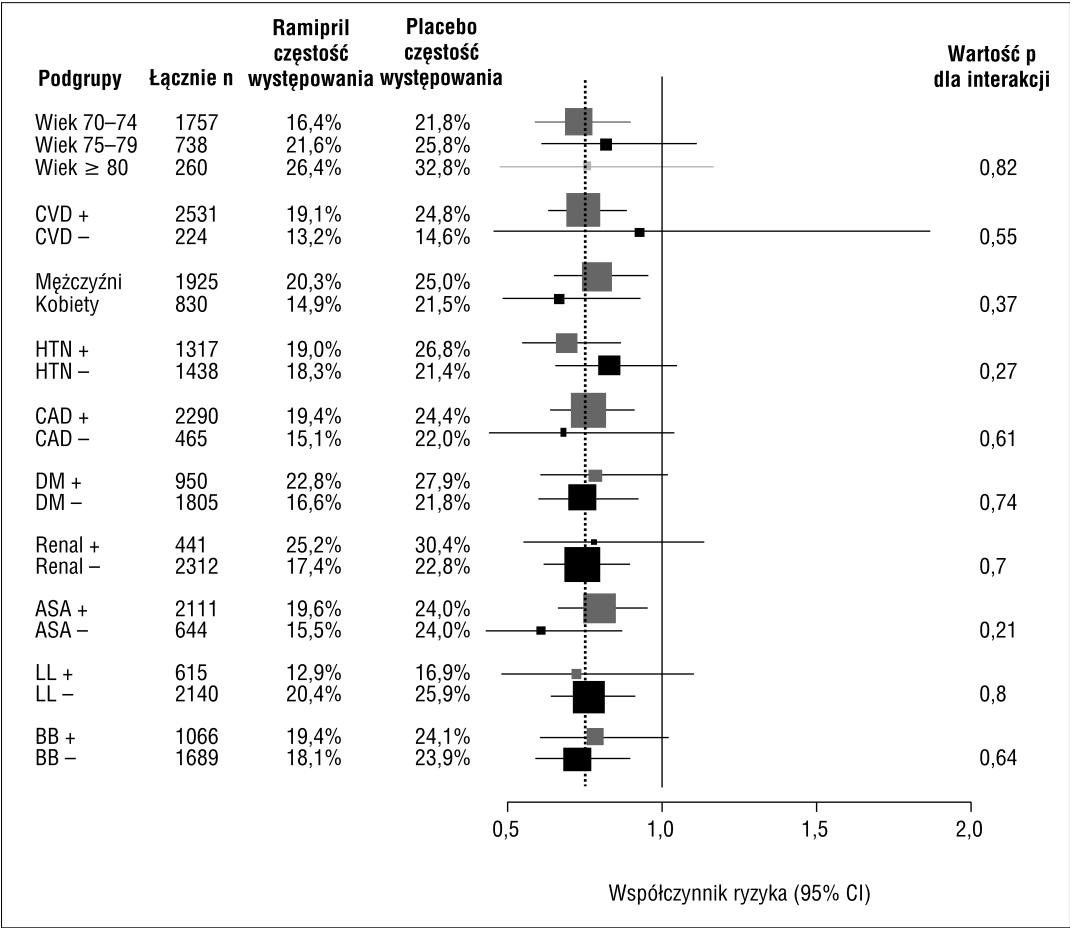
**p \leq 0,01 (odnosi się do porównań między grupą przyjmującą ramipril i grupą otrzymującą placebo)

***p < 0,05 (odnosi się do porównań między grupą przyjmującą ramipril i grupą otrzymującą placebo)

cej placebo — 70,7%. Natomiast w grupie pacjentów w wieku poniżej 70. roku życia wartości te wynosiły odpowiednio 80,1% i 73,5%, co oznacza nieco większą wytrwałość terapeutyczną stosowania ramiprilu u młodszych pacjentów, jednak różnice te nie były istotne statystycznie. Średnia dawka dobową wyniosła 10 mg w obu grupach. U 35,7% chorych, którzy przegrali przyjmowanie ramiprilu podczas badania najczęstszą przyczyną były: odmowa kontynuowania terapii, wystąpienie incydentu naczyniowego (który często warunkował przyjmowanie inhibitora ACE poza badaniem), kaszel, porada lekarza oraz nadciśnienie tętnicze. Tolerancja leczenia ramiprilem była podobna w grupie poniżej 70. roku życia i ≥ 70 . roku życia (tab. I). Starsi pacjenci, zarówno w grupie przyjmującej ramipril, jak i w grupie placebo,

częściej odmawiali kontynuacji leczenia, częściej występowały u nich incydenty naczyniowe, epizody niedociśnienia oraz zawroty głowy w porównaniu z pacjentami w wieku poniżej 70. roku życia. U starszych chorych leczonych ramiprilem częściej występowały kaszel, obrzęk naczynioruchowy i odmowa dalszego leczenia w porównaniu z grupą stosującą placebo. Hiperkaliemia i dysfunkcja nerek w obu grupach występowały z porównywalną częstością.

Na początku obserwacji w grupie pacjentów w starszym wieku (≥ 70 . rż.) ciśnienie skurczowe było wyższe, a rozkurczowe niższe niż u młodszych chorych (< 70 . rż.). Podczas badania u starszych pacjentów zanotowano większe spadki ciśnienia, jednak zarówno w grupie leczonej ramiprilem, jak i przyjmującej placebo.

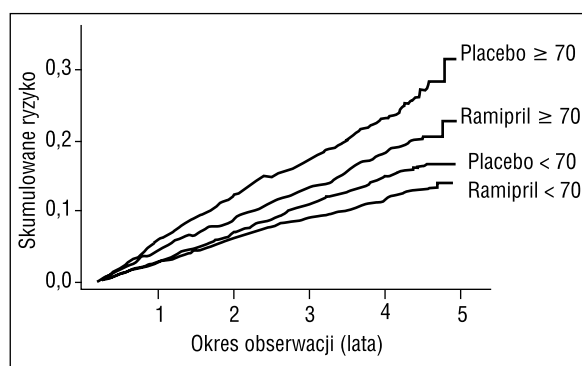


Rycina 1. Wpływ ramiprilu na główny punkt końcowy w kluczowych podgrupach pacjentów po 70. roku życia. Linia przerywana przedstawia uśredniony wpływ leczenia. Wielkość każdego kwadratu jest proporcjonalna do liczby pacjentów w poszczególnych analizach. ASA (*acetyl-salicylic acid*) — kwas acetylosalicylowy; BB — β -adrenolityk; CVD (*cardiovascular disease*) — choroba sercowo-naczyniowa; DM (*diabetes mellitus*) — cukrzyca; Renal — dysfunkcja nerek zdefiniowana jako stężenie kreatyniny w surowicy $\geq 124 \mu\text{mol/L}$; HTN (*hypertension*) — nadciśnienie tętnicze; LL (*lowering lipid drug*) — leki hipolipemizujące

Figure 1. Effects of ramipril on the primary study outcome in key subgroups of patients aged 70 years. The dotted line represents the average treatment effect. The size of each box is proportional to the number of patients in each individual analysis. ASA — acetyl-salicylic acid; BB — beta-blocker; CVD — cardiovascular disease; DM — diabetes mellitus; Renal — renal dysfunction defined as serum creatinine $\geq 124 \mu\text{mol/L}$; HTN — hypertension; LL — lowering lipid drug

Leczenie ramiprilem spowodowało w grupie pacjentów w wieku ≥ 70 . roku życia istotną redukcję ryzyka głównego złożonego punktu końcowego o 25% (95-procentowy przedział ufności [CI, *confidence interval*] 0,64–0,88; $p < 0,001$), zawału serca o 25% (95% CI 0,62–0,92; $p \geq 0,01$), udaru mózgu o 31% (95% CI 0,51–0,92; $p < 0,05$), natomiast zgonu z przyczyn sercowo-naczyniowych o 29% (95% CI 0,56–0,89; $p \geq 0,01$) (tab. II). Także w odniesieniu do dodatkowych punktów końcowych obserwowano zmniejszenie częstości ich występowania w grupie pacjentów otrzymujących ramipril. Ryzyko zgonu z jakiegokolwiek przyczyny zmniejszyło się w grupie leczonej ramiprilem o 18% (95% CI 0,68–0,98; $p < 0,05$), rewaskularyzacji o 26% (95% CI 0,61–0,89; $p < 0,001$) i jawnej nefropatii o 26% (95% CI 0,42–0,98; $p < 0,05$). Korzystny wpływ ramiprilu nie różnił się istotnie między grupami pacjentów w wieku ≥ 70 . roku życia i < 70 . roku życia. Częstość występowania niewydolności serca, powikłań cukrzycy oraz nowych przypadków cukrzycy, a także hospitalizacji z powodu niestabilnej dławicy piersiowej była nieznamiennie niższa wśród osób otrzymujących ramipril. Korzystny wpływ stosowania ramiprilu był widoczny także w podgrupach pacjentów w starszym wieku do 75. roku życia, powyżej 75. roku życia i powyżej 80. roku życia (ryc. 1).

W omawianej pracy dokonano również analizy wpływu ramiprilu na bezwzględną częstość występowania pierwotnych incydentów sercowo-naczyniowych w grupach pacjentów ≥ 70 . i < 70 roku życia. Ponieważ w grupie pacjentów w wieku ≥ 70 . roku życia częstość występowania głównego złożonego punktu końcowego była istotnie większa niż u pa-



Rycina 2. Krzywa Kaplana-Meiera dla pierwotnego punktu końcowego w grupach otrzymujących ramipril i placebo dla pacjentów przed i po 70. roku życia

Figure 2. Kaplan–Meier estimates for the primary outcome in the ramipril and placebo groups in patients aged ≥ 70 years and in those aged < 70 years

cientów poniżej 70. roku życia niezależnie od stosowania ramiprilu lub placebo, stwierdzono, że w wyniku stosowania ramiprilu bezwzględna redukcja ryzyka wystąpienia incydentów sercowo-naczyniowych była istotnie większa w grupie osób w podeszłym wieku w porównaniu z osobami młodszymi (5,5% *vs.* 3,0%) (ryc. 2). Liczba pacjentów w podeszłym wieku wymagających leczenia ramiprilem, by zapobiec jednemu incydentowi sercowo-naczyniowemu (NNT, *number needed to treat*) wynosiła 18, a w przypadku młodszych pacjentów — 33.

W ramieniu badania oceniającym wpływ stosowania witaminy E nie uzyskano danych wskazujących na jej korzystny wpływ na jakikolwiek z analizowanych punktów końcowych w obu podgrupach.

Adres do korespondencji: lek. Katarzyna Kolasińska-Malkowska
Katedra i Klinika Hipertensjologii, Angiologii i Chorób Wewnętrznych UM
im. Karola Marcinkowskiego
ul. Długa 1/2, 61–848 Poznań
tel.: (061) 854–90–90, faks: (061) 854–90–86
e-mail: kmalkowska@o2.pl